



KRAKOWSKA AKADEMIA

im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

Kierunek: Ratownictwo Medyczne

**NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE –
MECHANIZM DZIAŁANIA, ZASTOSOWANIE
TERAPEUTYCZNE I ICH DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Praca licencjacka

napisana pod kierunkiem

prof. dr hab. Jolanty Obniskiej

Kraków 2016 r.

Streszczenie.

Ból jest przykrym doznaniem uczuciowym związanym z możliwością uszkodzenia tkanek. W celu walki z bólem o średnim i silnym działaniu skuteczne są w szczególności opioidowe leki przeciwbólowe. Światowa Organizacja Zdrowia rekomenduje postępowanie przeciwbólowe według zasad drabiny analgetycznej. Ten sposób umożliwia ustalenie optymalnej dawki terapeutycznej. Opioidy oprócz dobrego działania terapeutycznego mogą również wywołać szereg działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: ból, opioidy, morfina, fentanyl,

Wstęp.

Ból jest to przykre doznanie czuciowe wynikające z działania bodźca uszkadzającego lub też zagrażającego uszkodzeniem tkanek. Powstaje w wyniku pobudzenia receptorów bólowych zwanych również nocycceptorami. Zjawisko odczuwania bólu jest istotnym czynnikiem przetrwania z uwagi na swoją funkcję ochronno-ostrzegającą. Jego obecność wywołuje m.in. szereg odruchów obronnych ale przede wszystkim daje informację, że w pewnych strukturach organizmu nastąpiły uszkodzenia związane z urazem czy też innym stanem chorobowym. W początkowej fazie trwania ból najczęściej jest jednym z pierwszych symptomów uszkodzenia tkanek, co pozwala na przerwanie oddziaływania szkodliwego bodźca oraz podjęcie leczenia przyczyny jego powstania. Po spełnieniu swojej funkcji ochronno-ostrzegawczej ból jest jednak zjawiskiem niepożądanym i pacjent ma prawo do podjęcia wobec niego działań mających za cel uśmierzenie bólu. Jest to podyktowane nie tylko względami etycznymi ale również tym, że ból trwający długo jest przyczyną wielu powikłań [1].

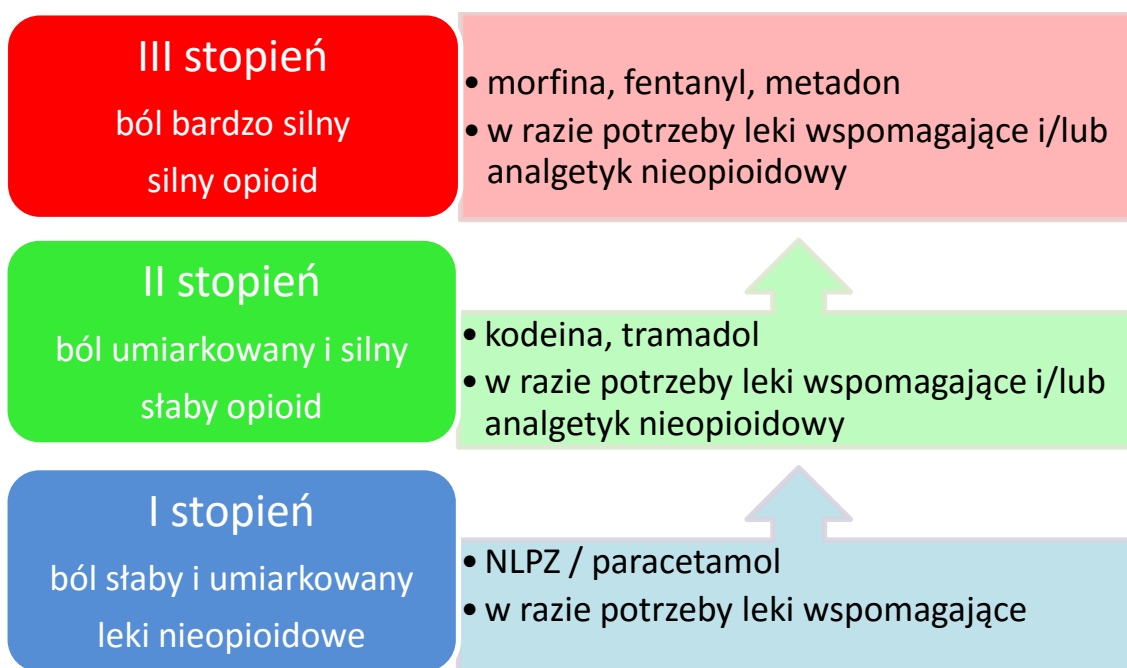
Organizacją która w Polsce prowadzi działania związane z problematyką leczenia bólu jest Polskie Towarzystwo Badania Bólu z siedzibą w Krakowie. Jej główny obszar działań, wynikający ze statutu polega na inicjowaniu i wspieraniu badań naukowych a także propagowaniu najnowszych osiągnięć w zakresie diagnozowania i leczenia bólu [2]. Towarzystwo w celu realizacji swych zadań ściśle współpracuje również z wieloma organizacjami o zbieżnym charakterze, m.in. Międzynarodowym Towarzystwem Leczenia Bólu (The International Association for the Study of Pain, IASP) czy też Europejską Federacją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (European Federation of IASP Chapters, EFIC) [3].

W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wprowadziła schemat postępowania w leczeniu bólu według tzw. drabiny analgetycznej. Celem tego sposobu postępowania jest ustalenie optymalnej farmakoterapii bólu umożliwiającej ograniczenie cierpień i możliwie komfortowego życia pacjenta. Stosowanie drabiny analgetycznej pozwala na uzyskanie dawki terapeutycznej o dobrym efekcie przeciwbólowym przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Głównym założeniem tej metody jest stopniowe zwiększanie dawek leków przeciwbólowych oraz stosowanie leków, poczynając od słabo działających do coraz silniejszych analgetyków. W przypadku niezadowalającego działania przeciwbólowego leku o słabszym działaniu, zastosowanie leku z wyższego stopnia drabiny a więc silniej działającego ogranicza konieczność przyjmowania zbyt dużej ilości słabszego leku [4].

Schemat postępowania zaleca w pierwszej kolejności analgetyki nieopiodowe np. paracetamol czy leki z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych z ewentualnym zastosowaniem leków wspomagających. W przypadku braku uśmierzania bólu lub jego nasilenia zalecane jest zastosowanie słabych leków opiodowych np. kodeina, tramadol wraz z ewentualnym analgetykiem nieopiodowym lub/i lekami wspomagającymi. W razie dalszego braku uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego należy zastosować silny lek opiodowy, np. morfinę, fentanyl z możliwością połączenia z analgetykiem nieopiodowym oraz lekami wspomagającymi [1].

Obok wyżej wymienionych podstawowych leków przeciwbólowych występują również leki wspomagające, wśród nich możemy wyróżnić:

1. środki pozwalające na uniknięcie lub ograniczenie działań terapii opiodami np. środki przeczyszczające i przeciwwymiotne, inhibitory pompy protonowej u osób stosujących niesterydowe leki przeciwzapalne lub steroidy,
2. koanalgetyki czyli leki o podstawowym działaniu innym niż analgeza, które jednak mogą mieć działanie przeciwbólowe w niektórych rodzajach bólu, np. deksametazon w przypadku bólu z ucisku na nerw, czy leki przeciwpadaczkowe w bólach neuropatycznych.
3. Leki stosowane w zwalczaniu innych objawów, np. bezsenności [1,5].



Ryc. 1. Drabina analgetyczna wg. WHO [4]

Opioidy.

Opioid w szerokim kontekście odnosi się do wszystkich substancji pokrewnych opium. Słowo opium pochodzi od greckiego słowa *opos* – sok, z uwagi iż jest wytwarzany z soku maku lekarskiego *Papaver somniferum*. Już od ponad 2 tysięcy lat ludzkości znane są właściwości opioidów, które na przestrzeni wieków były i są do dziś podstawą działania przeciwbólowego. Kluczowym momentem w historii stosowania leków opioidowych było odkrycie ich wpływu na pobudzenie swoistych receptorów nazwanych z tego powodu receptorami opioidowymi. Wśród głównych receptorów należy wymienić receptory μ , κ , oraz δ . Receptory opioidowe w głównej mierze znajdują się w centralnym układzie nerwowym, jednak nie bez znaczenia pozostaje również ich obecność w obwodowym układzie nerwowym a przez to również ich działanie obwodowe [6].

Struktura substancji opioidowych wpływa na selektywne działanie na określone typy receptorów. Pobudzenie receptorów μ powoduje głównie działanie przeciwbólowe, uspokajające, euforyczne, depresję ośrodkowego oddechu, spadek ciśnienia tętniczego, spadek napięcia mięśni gładkich, zwężenie źrenic oraz nudności. Z kolei aktywacja receptorów κ powoduje również analgezję i nudności a także dysfориę oraz efekty halucynogenne. Agoniści receptora δ wywołują analgezję, dysfориę oraz omamy. Z punktu widzenia leczenia bólu szczególnie istotni są agoniści receptorów μ [9]. Oprócz wyżej wymienionych objawów niepożądanych zjawiskiem niekorzystnym związanym z przyjmowaniem opioidów jest wzrost tolerancji a więc zmniejszaniem się efektu analgetycznego przy zachowanej dawce lub też koniecznością zwiększania dawek leków w celu utrzymania właściwego efektu przeciwbólowego.

Opioidowe leki przeciwbólowe.

Morfina.

Morfina jest naturalnym alkaloidem opium. Stosowana w leczeniu silnych bólów. W postaci roztworu do wstrzykiwań stosowana jest w zwalczaniu silnego bólu nowotworowego, pourazowego, zawałowego a także w trakcie znieczulenia ogólnego. Jako tabletki morfina jest stosowana w leczeniu bólów przewlekłych [6,9,10]. Morfina szczególnie dobrze sprawdza się w leczeniu bólu o tępym charakterze, nieco gorzej pomaga w przypadku bólu o charakterze przeszywającym, nagłym. Powoduje uwolnienie histaminy, co wiąże się z świądem skóry [7].

Kodeina

Kodeina jest pokrewnym do morfiny agonistą receptorów opioidowych. Podawana w formie tabletek do stosowania doustnego. Stosowana jest w leczeniu bólu o słabym nasileniu. Oprócz zastosowania przeciwbólowego stosowana w leczeniu uporczywego, suchego kaszlu. Po podaniu doustnym cechuje ją wysoka skuteczność w leczeniu napadów kaszlu. Jej działanie przeciwbólowe wynika z przekształcenia się w trakcie metabolizmu, w procesie D-metylacji, w morfinę [6,9].

Tramadol

Tramadol jest syntetycznym agonistą receptora μ o słabym działaniu. Stosowany w leczeniu bólu łagodnego i umiarkowanego. W trakcie metabolizmu podobnie jak w przypadku kodeiny tworzy się pochodna D-metylowa, która wykazuje 2-4 razy silniejsze analgetyczne działanie od macierzystego leku.

Jego dodatkowe właściwości w działaniu przeciwbólowym wynikają z hamowania neuronalnego wychwyty zwrotnego noradrenaliny i nasilenia działania serotoniny [1].

Do częstych działań niepożądanych przy stosowaniu tramadolu należą nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, nadmierna sedacja i suchość w ustach. Rzadziej niż w przypadku morfiny jest obserwowana depresja oddechowa a także rzadziej występują zaparcia [6,10].

Petydyna

Jest silnym lekiem przeciwbólowym stosowanym w postaci roztworu do wstrzykiwań do zwalczania silnych bólów, przede wszystkim nowotworowych, urazowych, w okresie okołoperacyjnym, w przebiegu kolki nerkowej i żółciowej. Jej głównym metabolitem jest norpetydyna, która może ulegać kumulacji w organizmie wykazując działanie toksyczne, dlatego też petydyna nie powinna być stosowana długotrwale [6,9,10].

Fentanyl

Fentanyl jest syntetycznym opioidem, pochodną piperydyny. Jest silnym agonistą receptora μ . Wykazuje ok. 100 razy silniejsze działanie przeciwbólowe od morfiny. Jego czas działania jest stosunkowo krótki – po podaniu pozajelitowym wynosi ok. 20-30 minut. W postaci roztworu do wstrzykiwań stosowany jest do znoszenia silnego bólu na przykład w wyniku urazów, w zabiegach chirurgicznych, w dużych dawkach również w celu hamowania oddychania u pacjentów wymagających wspomaganego oddychania, oraz w połączeniu z benzodiazepinami do analgesedacji. Fentanyl podawany w ramach systemu transdermalnego stosowany jest najczęściej do zwalczania bólów przewlekłych, przede wszystkim w chorobach nowotworowych. W postaci tabletek podjęzykowych w zwalczaniu bólów przebijających. Wśród działań niepożądanych, oprócz reakcji charakterystycznych dla opioidów, lek ten powoduje sztywność mięśni – również oddechowych. Działanie to można zminimalizować podając fentanyl w połączeniu z benzodiazepinami. [6,9,10].

Metadon.

Metadon to długo działający agonista receptora μ o bardzo zbliżonych właściwościach farmakologicznych do morfiny, jednakże wykazuje kilkakrotnie silniejsze działanie przeciwbólowe. Jest lekiem który, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Stosowany jest przede wszystkim do leczenia bólu przewlekłego [6]. Z uwagi na długi czas działania w stosunku do łagodzenia objawów odstawienia jest również stosowany w terapii substytucyjnej osób uzależnionych od opioidów [11].

Działania niepożądane występujące przy terapii z użyciem metadonu są zbliżone do tych, które mogą wystąpić przy stosowaniu morfiny. Długotrwale stosowanie może prowadzić do limfocytozy, nadmiernego pocenia się oraz podwyższonych stężeń prolaktyny, albuminy i globulin w osoczu [6,9].

Nalokson

Nalokson jest czystym antagonistą receptorów opioidowych. Stosowany w postaci roztworu do wstrzykiwań. Odwraca działanie opioidów i reakcje z nim związane, takie jak sedacja, depresja oddechowa, zwężenie źrenic. Podawany przede wszystkim w przypadkach zatrucia opioidami, również u noworodków w celu odwrócenia depresji oddechowej powstałej w wyniku podania opioidów rodzącej.

Z uwagi na krótszy czas działania w porównaniu do niektórych opioidów może wystąpić konieczność powtarzania dawek[6,9,10].

Opioidowe leki przeciwbólowe w podstawowych zespołach ratownictwa medycznego.

Aktem normującym uprawnienia ratowników medycznych do podawania leków jest Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2016 r. w sprawie medycznych czynności ratunkowych i świadczeń zdrowotnych innych niż medyczne czynności ratunkowe, które mogą być udzielane przez ratownika medycznego.

W świetle wyżej wymienionego przepisu ratownicy medyczni wykonujący zarówno medyczne czynności ratunkowe w ramach podstawowych zespołów ratownictwa medycznego jak również świadczenia zdrowotne inne niż medyczne czynności ratunkowe mają możliwość samodzielnego podawania przeciwbólowych leków opioidowych. Ratownicy mogą podawać morfinę oraz fentanyl w roztworach do wstrzykiwań. Leki te w ramach zespołów ratownictwa medycznego są szczególnie przydatne w leczeniu bólów pourazowych. Ratownik medyczny jest również uprawniony do podania antagonisty receptorów opioidowych – naloksonu w formie roztworu do wstrzykiwań[12].

Podsumowanie.

W celu wyeliminowania negatywnych skutków oddziaływania bólu stosowane są różne leki przeciwbólowe. W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych a jednocześnie uzyskania właściwego działania przeciwbólowego stosuje się tzw. drabinę analgetyczną a więc podaż początkowo słabych leków przeciwbólowych a w przypadku nieuzyskania właściwego działania, podaje się leki coraz silniej działające. Najsilniejszymi lekami stosowanymi w leczeniu bólu są agoniści receptorów opioidowych, które oprócz swojego dobrego działania w ramach terapii przeciwbólowej mogą powodować szereg działań niepożądanych. W celu odwrócenia działania leków opioidowych można zastosować ich antagonistę, przykładem takiego leku jest nalokson. Spośród leków opioidowych środkami dopuszczonymi do samodzielnego stosowania przez ratowników medycznych w Polsce są morfina, fentanyl oraz nalokson.

Bibliografia:

1. J. Dobrogowski, J. Wordliczek, J. Woroń. *Farmakoterapia bólu*. Termedia wydawnictwa medyczne. Poznań 2014, 105-107, 281-294
2. *Statut Polskiego Towarzystwa Badania Bólu* - tekst uchwalony w dniu 4 października 2012 roku,
3. <http://ptbb.pl/o-ptbb/historia/37-historia>
4. J. Jarosz, *Leczenie bólów nowotworowych*, Wydawnictwo ANmedia. Warszawa 2009, 35-37, 114-116
5. Kotlińska-Lemieszek, J. Łuczak. *Zasady zwalczania bólów nowotworowych według Światowej Organizacji Zdrowia i Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej*. Borgis - Nowa Medycyna 2/2003
6. L.L. Brunton, J.S. Laza, K.L. Park, *Farmakologia Goodmana & Gilmana. Tom I*. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2007, 573-615
7. J. Wordliczek, J. Dobrogowski. *Leczenie bólu*. PZWL. Warszawa 2012
8. R. Korbut, R. Olszanecki, P. Wołkow, J. Nawień. *Farmakologia*. PZWL, Warszawa 2012
9. W. Kostowski, Z. S. Herman: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, tom II*, PZWL, Warszawa 2010
10. *Pharmindex. Lecznictwo zamknięte i onkologia*. MediMedia International. 2003
11. H. Baran-Furga, K. Steinbarth-Chmielewska. *Terapia metadonem*. Alkoholizm i narkomania. Tom 7 nr. 1. 1994
12. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej, Warszawa, dnia 27 kwietnia 2016 r. Poz. 587

Title:

Narcotic pain-killers – mechanism of action, treatment use and their side effects.

Abstract.

Pain is an unpleasant emotional sensation associated with tissue injury. In the treatment of medium and powerful pain are effective opioid analgesics. The World Health Organization recommends the proceedings according to the rules analgesic ladder. This method allows set the optimal therapeutic dose. Opioids can also cause a number of side effects.

Keywords: pain, opioid, morphine, fentanyl.